

## 低体温の脳組織に及ぼす影響

金沢大学大学院医学研究科外科学第一講座（主任：岩 喬教授）

川 浦 幸 光

（昭和52年1月14日受付）

恒温動物を冷却しても生存できることが古くから指摘され、低体温麻酔が臓器組織の代謝を低下させ、生体の低酸素状態に対する耐性を増す利点を有するため、心臓外科領域への応用が試みられるようになった。Bigelow<sup>1)</sup>, Swan<sup>2)</sup>, Lewis<sup>3)</sup>らが低体温麻酔を用いた直視下心内手術の成功を報告し、心臓外科の夜明けが始まった。しかし、低体温麻酔中の心室細動の発生が大きな壁となり、きわめて限られた時間内の心臓手術に応用されるにとどまった。

ところが我国において、東北大学一門は<sup>4)5)6)</sup>はエーテルと自律神経遮断剤による単純低体温麻酔を始め、心室細動の頻度を減少せしめ、更に、20°Cで120分の血流遮断を可能にしたと報告し<sup>7)</sup>、いわゆる超低体温麻酔が始められた。

一方、国外では、人工心肺装置使用下に超低体温とし、大動脈遮断、無血下の心手術が Drew<sup>8)</sup>, Gollan<sup>9)</sup>, Gordon<sup>10)</sup>らによって導入されたが、Björk<sup>11)12)</sup>, Almond<sup>13)</sup>らによって、このような超低体温下では脳組織に強い障害を来すという報告に遭って、この超低体温法は消滅した。

他方、我国においては、先に述べた単純超低体温法は東北大学一門<sup>4)</sup>を中心に次第に広まったが、京大日笠ら<sup>15)</sup>は、フローセン麻酔、加温時のみ人工心肺を使用する方法を始めた。この方法は Barratt-Boyes<sup>16)</sup>らにより採り上げられ、特に乳児心内手術に好成績を示した。この表面冷却および、加温時に人工心肺を使用する方法が、乳児開心術の補助手段として、我国は勿論、欧米に喧伝され、この方法を使用するものがきわめて多くなった。

しかし、低体温、血流遮断に対し、もっとも敏感な脳組織が、この超低体温に対し、どのような反応を示すか、問題が多い。すなわち、この超低体温後、回復したもので、種々の程度の脳障害が発現している。この方法を愛用するものの間では、脳障害の発現はみら

れないと言う<sup>17)</sup>が、この方法で最も良い成績を示している岡村ら<sup>18)</sup>でさえ、全症例の3%に、かなり重症な神経症状の発生を見、Brumberg<sup>19)</sup>らは半数以上に神経学的な障害があったと言う。つまり、その程度、頻度の差こそあれ、超低体温法使用後、回復したものに、きわめて多数に、一過性の神経症状を呈することは事実であり、その内、それぞれの程度で永代性に残っているのが実状である。

また一方では、これらの症例の知能を、術前、術後にわたって検査し、異常なしとする報告が散見<sup>21)22)</sup>されるが、果して脳組織の異常、障害が、かかる検査によく反映されているであろうか。脳組織の障害、その臨床的意味付けはきわめて困難な問題であるが、超低体温において、この問題を等閑視する訳にはいかないと思われる。

著者は、かかる観点から、従来発表されてきた種々の冷却法、麻酔法を追試施行し、心停止を行ない、加温、回復させ、脳組織を形態学的、組織学的及び機能的に検索し、この問題を追求しようとした。

## 実験方法

## 1. 実験動物

体重8~12kgの雑種成犬69頭を用いた。

## 2. 実験群

## 1) 単純低体温麻酔群

大別して、エーテル麻酔群とフローセン麻酔群に分けた。エーテル麻酔群を更に、直腸温20°Cまで冷却し、0分(A群-6頭、B群-6頭)、20分(C群-6頭、D群-6頭)、30分(E群-6頭、F群-6頭)、60分(G群-6頭)のYoung氏液による心停止を行った群、心停止を行わないで両側内頸動脈遮断を20分行ない、1か月生存させた群(H群-2頭)、直腸温28°Cで冷却を中止し、5分間の心停止を行ない、1か月生存させた群(I群-3頭)、直腸温25°Cで冷却を

止め、5分間の、心停止を行ない、1か月生存させた群（J群-2頭）に分けた。なお、直腸温20°Cまで冷却し、0分、20分、30分の、心停止を行った群は更に、急性実験群（A群、C群、E群、G群）と長期間生存群（B群、D群、F群）に分けたが、60分遮断群は急性実験群のみとした、フローセン麻酔群では直腸温20°Cまで冷却し、20分間の心停止を行った。この群も、急性実験群（K群-3頭）と長期間生存群（L群-3頭）に分けた。

#### 2) 人工心肺使用群

直腸温28°Cまで表面冷却を行ない、以後20°Cまで灌流冷却し、20分間の心停止を行った後、灌流加温を行った群（M群-2頭）と常温下で人工心肺による体外循環を1時間行った群（N群-2頭）に分けた。両群（M群、N群）とも急性実験のみとした。

#### 3) コントロール

無冷却で測定に用いた（3頭）。

以上の実験群を一括して表1に記した。

#### 4) 体温の測定

直腸温、食道温、脳温を測定した。ただし、脳温は全例に測定することは適当でないので、3頭のみに測定した。3頭とも、直腸温、脳温は並行な関係を有

し、その温度差も諸家の報告と一致し、麻酔の安定性がうかがわれ、脳温は図1に示すように、直腸温より1~2°C高い傾向にあった。以後の実験では、直腸温を用いることにした。

#### 3. 麻酔及び実験手技

##### 1) 単純低体温麻酔群

前投薬として1時間半前にベスプリン0.2mg/kgを筋注した。1時間前にピレチア2.5mg/kgを筋注、30分前に硫酸アトロピン0.5mgを筋注した。

塩酸ケタミン4mg/kg筋注後、直ちに挿管した（No 24気管チューブ）。挿管後はエーテルを急速吸入させ、3~5分でⅢ期Ⅰ相に導き、以後、自発呼吸にまかせてⅢ期Ⅲ相に導いた。流量は約30°Cで1.8cc/kg、25°Cで2.4cc/kg、維持量を3.0cc/kgに保った。Ⅲ期Ⅲ相に入った頃、犬の体部をビニール袋で包んだまま、氷水槽内に浸漬冷却した。これに先立ち、大腿静脈から径2mmポリエチレンチューブを挿入し、低分子デキストラン（以下 LMWD と略）50cc/kgを、麻酔中、継続して点滴した。一方の大腿動脈にも径2mmポリエチレンチューブを挿入し、水銀血圧計に連結し、血圧を測定した。心電計も装着し、心電図、脈拍数、呼吸数をモニターした。直腸内に水銀温度計約15

表1 Experimental model

Group	Dog Number	Number	Life	Arrest time	Arrest	Temperature	Anesthetic drug	Experimental group
A	1 - 6	6	1 -	0 min.	-	20 °C	Ether	Simple Hypothermia
B	7 - 12	6	1 M - 1 Y	0 min.	-			
C	13 - 18	6	-	20 min.	+			
D	19 - 24	6	1 M - 1 Y	20 min.	+			
E	25 - 30	6	-	30 min.	+			
F	31 - 36	6	1 M - 1 Y	30 min.	+			
G	37 - 42	6	-	60 min.	+			
H	43 - 44	2	1 M	20 min.	-			
I	45 - 47	3	1 M	5 min.	+	28 °C	Flouthan	
J	48 - 49	2	1 M	5 min.	+	25 °C		
K	50 - 52	3	-	20 min.	+	20 °C		
L	53 - 55	3	1 M - 1 Y	20 min.	+	20 °C		
M	56 - 57	2	-	20 min.	+	20 °C	Ether	Lung Heart Apparatus
N	58 - 59	2	-	0 min.	-	37 °C		
Cont.	60 - 62	3	-	0 min.	-	37 °C	-	Control

～20cm挿入し、温度を測定した。体温が下降し、30°Cをすぎた頃、点滴路からヘパリン1.5mg/kgを注入した。呼吸数は30°C前後から急に減少し、弱くなったため、補助呼吸を行った。直腸温30°C前後になった

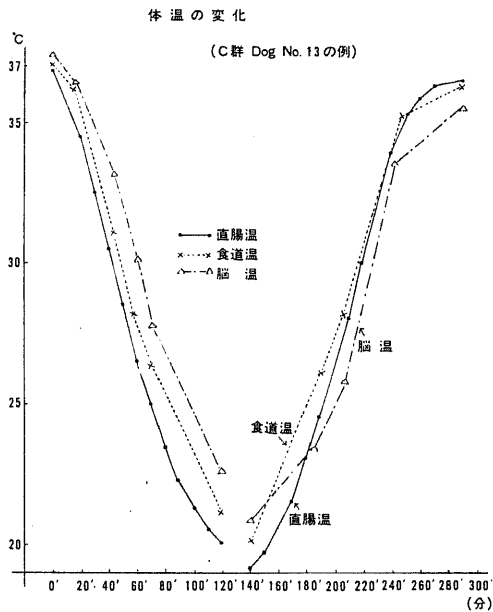


表 2

## 脳灌流液

0.25 M Sucrose	1000 ml
0.1 mM EDTA	1000 ml
0.01 M Tris buffer (PH 7.2)	1000 ml

以上を混合する。

## 心停止液 (Young 氏液)

クエン酸カリ	0.81 g
硫酸マグネシウム	2.46 g
水を加えて全量 100 ml とし、 重炭酸ソーダで PH 7.4 に調整。	

## 心蘇生液

20%ブドウ糖	10 ml
2%塩化カルシウム	10 ml
ノルアドレナリン	1.0 ml

以上のいずれの液も作製後、滅菌。

ころ、ベスプリン0.2mg/kg、ピレチア2.5mg/kgを同時に側注した。20°C前後で犬を手術台に移し、右第IV肋間にて開胸した。下大静脈 (IVC)、上大静脈 (SVC)、上行大動脈 (Ao) にテープをかけ、SVC、IVC、Aoの順にクランプした。Young 氏液を大動脈基始部に約0.7cc/kg注入し、心停止させた。目的の時間の血流遮断が終了したら、心蘇生液 (表2) を左心室心尖部に1cc/kg注入した。Ao、SVC、IVCの順にクランプをはずし、直ちに心マッサージを行い、同時に42～45°Cの温水中に犬を浸漬し、加温を行った。復温過程において、多くはマッサージのみで23°C前後から心臓はSinusリズムに戻ったが、マッサージのみでは心室細動が除去できないときは、心尖部と右心房の間で除細動を行った。マッサージを続けながら約30°Cで心臓の動きを確認しつつ閉胸した。加温は直腸温36°Cまで行ない、以後は室温に放置した。補助呼吸は復温中、過呼吸とした (約28～30回/分)。自発呼吸がみられるようになる温度は平均27°Cであった。直腸温30°C付近になると換気量も十分みられたので、補助呼吸を中止し、自発呼吸に切り換えた。直腸温20°Cまでの冷却時間は平均2時間10分、加温に要した時間は平均1時間30分であった。

フローセン麻酔群も同様であるが、3%二酸化炭素を同時に併用し、フローセン濃度については、導入時約1.5%、維持量1～0.8%とした。

直腸温28°C並びに25°Cで冷却を中止した群も同様な手技を用い、血流遮断を5分とした。

心停止させずに内頸動脈のみを遮断した群もエーテル麻酔を用い、同様な麻酔手技で直腸温20°Cまで冷却し、あらかじめ露出しておいた両側内頸動脈を20分間クランプした。クランプ解除とともに、42～45°Cの温水に漬し、36°Cまで加温した。

フローセン麻酔群においては心蘇生が得られ難く、全例に電氣的除細動を行った。

## 2) 人工心肺使用群

## i) 表面冷却+灌流加温群

前述の前投薬を与えた後、エーテル麻酔を開始した。直腸温28°Cまでは同様な手技で表面冷却を行ない、28°Cになった時、犬を手術台に移し、右第IV肋間にて開胸した。SVC、IVC、Aoにテープをかけておき、右心耳から脱血チューブを挿入した。左室心尖部に埋没縫合を行った後、送血チューブを挿入した。脱血した血液は熱交換器を用いて冷却し、送血チューブを用いて送血した。充填液としては別の成犬からとった500mlの新鮮血に500mlの低分子デキストラン500ml、ヘパリン1.5mg/kg、7%NaHCO<sub>3</sub>20mlを加えた

ものを用いた。流量は約85ml/kg/分とした。約20分で直腸温20°Cに達せしめた。20分間の血流遮断を行った後、熱交換器を用いて再加温を行った。人工心肺に流すガスは97%O<sub>2</sub>+3%CO<sub>2</sub>とした。約60分で36°Cに達せしめた。実験犬は加温終了後、直ちに脳灌流を行ない、開頭、摘脳し、測定を行った。

ii) 常温下で人工心肺を用いた体外循環を1時間行なった群

開始前1時間に硫酸アトロピン0.5mgを筋注した。塩酸ケタミン4mg/kgの筋注にて挿管し、エーテル麻酔を開始した。Ⅲ期に入ったと思われる頃、右第IV肋間で開胸し、前記と同様な操作を行った。流量は約85ml/kg/分とした。灌流は約1時間行なった。実験犬は脳灌流後、前者と同様に処置して測定を行った。

#### 4. 試料の採取方法

急性実験群並びに長期間生存群犬の両側内外頸動脈を露出し径2mmポリエチレンチューブを挿入した。0°Cに冷却した脳灌流液<sup>23)</sup>(表2)約1000mlづつを落下法にて注入した。灌流に要した時間は約5~7分であった。

注入の開始と同時に開胸して、上大静脈を切断し脱血した。注入開始に先立って開頭を始め、注入の終る直後、摘脳した。

この脳に、まず左右の Sulcus orbitalis を結ぶ面で断面を加え、後の部分は0.5cmづつの間隔で断面を加えた。このようにすると14~15片の脳前額断切片ができて、この脳切片を次の実験に用いた。

#### 5. 測定項目

##### 1) コハク酸脱水素酵素活性分布

上記の脳切片をすばやく、テトラゾリウム塩液に浸漬せしめた。染色法、テトラゾリウム塩液の組成は表3に示す。染色が終了したら、コハク酸脱水素酵素活性の Map を作製し、その後、10%ホルマリン固定液に浸し、以後に述べる組織学的検査に用いた。

##### 2) 組織学的検査

10%ホルマリン固定された脳切片をセロイジン包埋した。この14~15に分けられた各脳切片から、ほぼ100個の包埋ブロックを作成し、ミクロトームを用いて連続切片を作製した。そして、各部分から20枚前後の連続切片標本を選び、ヘマトキシエオジン二重染色(H.E染色)並びにニッスル染色を行った。従って、この組織学的検査に使用されたスライドガラスは約18,000枚であった。

##### 3) 電子スピン共鳴吸収(ESR)の測定

塩酸ケタミン4mg/kg筋注後、前記と同様な手技で脳灌流、開頭、摘脳した。正常犬、B, D, I, J, L,

およびM群よりそれぞれ1頭を測定の対象とした。

大脳皮質のうち、前記1)2)の検査で、障害の強い部位、すなわち G. frontalis, G. lingualis を選び、同様の理由から小脳の Vermis, 尾状核、海馬回の各々一定の部位を選び1.5mm×1.5mm×1.5mmの立方体としてとりだし、内径0.45cmの石英硬質ガラス製の試料管に入れた。試料管はあらかじめドライアイス中に入れておいた。試料のESR測定は12時間後に行った。それまで、ドライアイス中に試料管を保存しておいた。ESR測定には電子スピン共鳴吸収装置JES-ME-3X(日本電子K・K)を使用した。

磁場掃引は3,264ガウスを中心に±500ガウス及び±1,000ガウスで行った。modulation は10ガウス、Amplitude は6.3×100KHz、Resonance は1.0second、マイクロ波入力4.0mWとした。測定温度は-196°C(液体窒素下)で行った。Mn<sup>++</sup>O を磁場マーカーとして同時に測定した。

#### 実験成績

##### 1. 一般状態の観察

脈拍の変化は単純低体温麻酔群では体温の下降と共にほぼ平行して低下した。すなわち、冷却前は120/分、25°Cで50/分、20°Cで15/分、加温30°Cで110/分、36°Cで120/分となり、元に復していた。

血圧も体温の下降と共に低下するが、特徴的なことは脈圧がほぼ20~30mmHgに保たれていることである。ただし、冷却22°C~20°C、加温の22°C~27°C位までは脈圧が約20mmHgであった。一例を示せば(C

表 3

##### コハク酸脱水素酵素活性の染色法

- 1) 染色液の作製: 0.2Mリン酸緩衝液, 0.2Mコハク酸ソーダ, 0.1% ニトロBTを同量ずつ加える。
- 2) 染色液を37°Cに暖める。
- 3) 試料を染色液に入れる。
- 4) 30分~60分、室温放置。
- 5) 0.9%食塩水中に試料を移す。  
(1分間放置)
- 6) 10%ホルマリン生食水に試料を移す。  
(10分間放置)
- 7) 15%エチルアルコール中に試料を移す。  
(5分間)
- 8) 10%ホルマリン中に入れて固定。

群 Dog No.13), 37°Cで120~70mmHg, 35°Cで110~70mmHg, 25°Cで80~45mmHg, 23°Cで70~40mmHg, 20°Cでは45~25mmHgであり, 加温過程では冷却過程と鏡面形を呈した。(図2)

ヘマトクリット(Htと略)の変化はLMWDを使っているため, 冷却, 加温過程を通じて変化はきわめて少なかった。C群Dog No.13の例では37°Cで40%, 27°Cで37%, 20°Cで39%, 加温27°Cで40%, 37°Cで47%であった。

呼吸数の変化は35°C付近では20/分と浅く早くなり, 28°C位になると逆に深く, 数が減じ, 更に冷却がすすむと27°C付近で, 自発呼吸は消失した。加温過程では25°C付近から, 自発呼吸がみられ, 30°C前後から完全に自発呼吸が戻った。

心電図の変化は, 冷却がすすむと, P-Q, R-R間隔が延長し, 徐脈となるが, 洞調律を保っていることが

特徴である。STあるいはT波の変化もあまりなく, 復温過程では, QRS巾がやや広く, 深いS波がみられた。27°C付近から完全に洞調律がみられた。

なお, 体温の変化をみると, 図1の如く, 冷却過程では, 直腸温より脳温は約2°C高く, 食道温は約1.2°C高いが, 加温過程では脳温が直腸温より約1.5°C遅れて上昇し, 食道温は直腸温とほぼ平行して上昇した。

以上の一般状態の観察では, どれをとっても超低体温麻酔についての諸家の報告<sup>13)24-28)</sup>と差異はなく, 麻酔の安定性がうかがわれた。

## 2. コハク酸脱水素酵素活性分布(表4の1, 4の2)

各実験犬全例についてMapを作製した。

本染色法において, 正常と思われる灰白質が濃青に, 白質がうすい青に染色され, コハク酸脱水素酵素

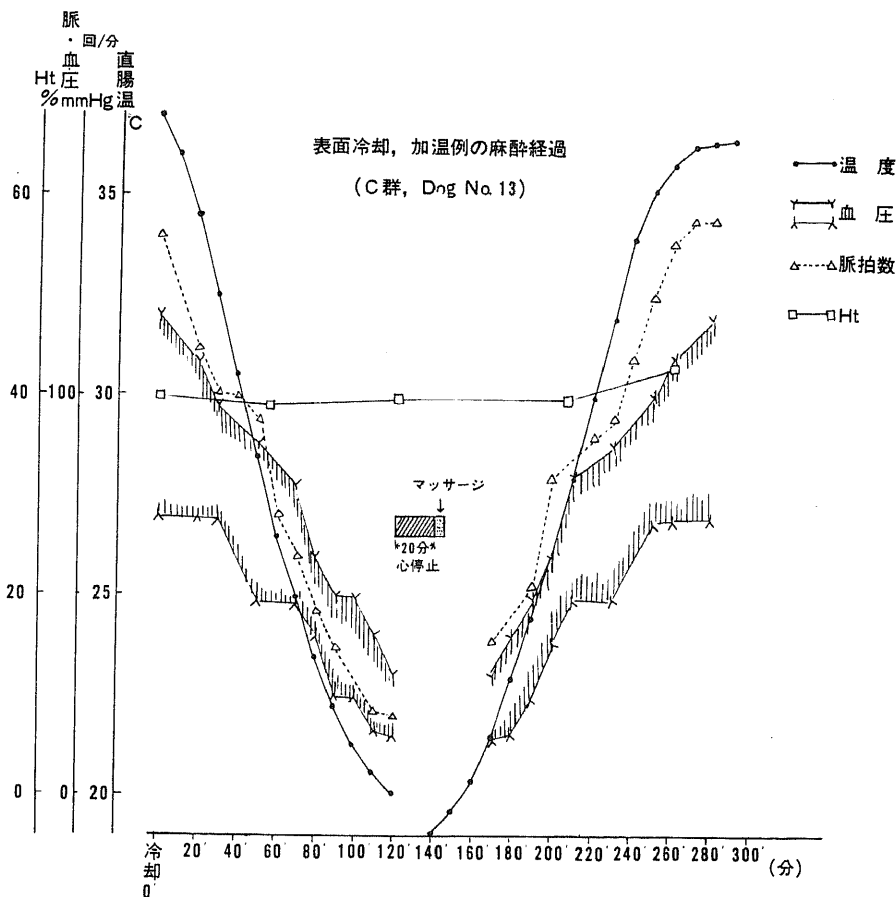


図 2

表 4 の 1 コハク酸脱水素酵素活性分布

	大 腦 皮 質 障 害 部 位	白 質			海 馬 回		
		—	+	++	—	+	++
A	G. suprasyl. ant. G. sigmoid. ant. G. front. G. ectosyl. ant. G. lat. G. ling. G. coronalis	6/6	0	0	1/6	5/6	0
B	G. suprasyl. ant. G. sig. ant. G. front. G. coronalis G. ling. G. sylv. ant. G. ectolat.	6/6	0	0	0	6/6	0
C	G. front. G. sig. ant. G. suprasyl. ant. G. coronalis G. ling. G. postlat.	5/6	1/6	0	4/6	2/6	0
D	G. syl. ant. G. front. G. suprasyl. post. G. lat. G. ling. G. coronalis G. ectolat. G. precuneus	6/6	0	0	0	5/6	0
E	G. suprasyl. ant. G. front. G. suprasyl. post. G. ling. G. ectolat. G. rectus	6/6	0	0	0	6/6	0
F	G. suprasyl. ant. G. front. G. lat. G. rectus G. ling. G. ectolat. G. ectosyl. G. suprasyl. post.	6/6	0	0	0	6/6	0

G	G. rectus G. front. G. ectolat. G. ling. G. lat. G. precuneus G. suprasyl. ant.	4/6	0	2/6	0	6/6	0
H	G. front. G. syl. ant. G. sig. post. G. coronalis G. ling. G. ectolat.	0	0	2/2	0	2/2	0
I	—	0	0	0	2/3	1/3	0
J	G. suprasyl. ant. G. front. G. coronalis G. sig. post. G. precuneus G. ectolat. G. ectosyl. G. lat. G. splenialis G. ling.	1/2	1/2	0	0	2/2	0
K	G. front. G. coronalis G. lat. G. ling. G. ectolat. G. suprasyl. ant. G. ectosyl. ant.	3/3	0	0	0	1/3	2/3
L	G. front. G. lat. G. ling. G. ectolat. G. suprasyl. post. G. ansatus G. coronalis G. ectosyl. med. G. suprasyl. med.	3/3	0	0	0	3/3	0
M	G. front. G. coronalis G. suprasyl. post. G. lat. G. ling. G. postlat. G. sylv.	2/2	0	0	0	2/2	0

N	—	2/2	0	0	2/2	0	0
Cont.	—	3/3	0	0	3/3	0	0

各群の大脳皮質並びに白質の脱色部位。大脳皮質、白質、海馬回の一は脱色なしを示し、  
 卅は広範囲な脱色を、+は軽度（狭い範囲）の脱色を示す。なお、数値は各頭数のうち  
 何頭に一、+、卅、の変化がみられたかを示した。

表4の2 コハク酸脱水素酵素活性分布

			A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Cont.
大 腦 基 底 核	尾 狀 核	—	0	0	0	0	0	0	0	0	3/3	0	0	0	0	1/2	3/3
		+	6/6	4/6	5/6	6/6	5/6	3/6	3/6	1/2	0	0	2/3	2/3	2/2	1/2	0
		≡	0	2/6	1/6	0	1/6	3/6	3/6	1/2	0	2/2	1/3	1/3	0	0	0
	視 床	—	1/6	0	0	0	0	0	0	0	3/3	0	0	0	0	2/2	3/3
		+	5/6	6/6	5/6	6/6	6/6	6/6	6/6	2/2	0	2/2	3/3	3/3	2/2	0	0
		≡	0	0	1/6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	披 殼	—	1/6	2/6	1/6	0	0	0	0	0	3/3	2/2	0	0	0	2/2	3/3
		+	5/6	4/6	4/6	6/6	6/6	6/6	6/6	2/2	0	0	2/3	3/3	2/2	0	0
		≡	0	0	1/6	0	0	0	0	0	0	0	1/3	0	0	0	0
	淡 蒼 球	—	1/6	1/6	0	0	1/6	0	1/6	0	3/3	0	0	0	0	2/2	3/3
		+	5/6	5/6	5/6	6/6	5/6	6/6	5/6	2/2	0	2/2	2/3	3/3	2/2	0	0
		≡	0	0	1/6	0	0	0	0	0	0	0	1/3	0	0	0	0
中 腦		—	6/6	6/6	2/6	4/6	6/6	6/6	1/6	1/2	3/3	1/2	0	0	2/2	2/2	3/3
		+	0	0	4/6	2/6	0	0	5/6	1/2	0	1/2	3/3	3/3	0	0	0
		≡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橋		—	6/6	6/6	5/6	6/6	3/6	5/6	1/6	0	3/3	1/2	3/3	3/3	2/2	2/2	3/3
		+	0	0	1/6	0	3/6	1/6	4/6	0	0	1/2	0	0	0	0	0
		≡	0	0	0	0	0	0	1/6	0	0	0	0	0	0	0	0
小 腦	半 月 葉	—	1/6	0	0	1/6	0	0	0	0	1/3	2/2	0	0	0	2/2	3/3
		+	5/6	6/6	5/6	5/6	4/6	6/6	5/6	2/2	2/3	0	1/3	2/3	1/2	0	0
		≡	0	0	0	0	2/6	0	1/6	0	0	0	2/3	1/3	1/2	0	0
	虫 部	—	1/6	0	0	0	0	0	0	0	3/3	2/2	0	0	0	2/2	3/3
		+	5/6	5/6	6/6	6/6	4/6	6/6	5/6	2/2	0	0	1/3	2/3	1/2	0	0
		≡	0	1/6	0	0	2/6	0	1/6	0	0	0	2/3	1/3	1/2	0	0

各群の基底核、中脳、橋、小脳にみられた脱色の変化。

—は変化なしを示し、+は軽度の脱色（狭い範囲）を、卅は重度（広範囲）の脱色を示す。

数値は各頭数のうち何頭に一、+、卅の変化がみられたかを示した。



活性のない部位、すなわち呼吸作用が営まれていない部分は脱色される<sup>29)</sup>(図3)。

#### 1) 単純低体温麻醉群

A群：脱色される部分は、大脳皮質では G.sigm-oideus ant. G.frontalis, G.lateralis, G.ectosyl-vius ant. G.lingualis など広い範囲にわたっている。(以下に述べる犬脳の各部位の解剖学名は Seinger<sup>30)</sup> の解剖書に従った)。

前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉と分けると、その全葉の皮質の一部に脱色がみられ、脱色をまねがれるものは1例もなかった。海馬回も脱色をまねがれてはいなかった。これに比べて白質は脱色がみられなかった。大脳基底核では、尾状核頭部、体部、レンズ核、視床に脱色が著明であった。小脳は脱色範囲が広いものから狭いものまでであった。

B群：大脳皮質、海馬回にA群とほぼ同様の範囲に脱色がみられ、基底核の脱色もA群と特に変わったことはないが、尾状核の脱色がやや大きく、レンズ核の脱色がやや小範囲になった。小脳の脱色も様々な範囲であったが、脱色をまねがれている例はなかった。

C群：大脳皮質、海馬回もA群とほぼ同様の脱色範囲であったが、一部のものに(No13)、白質の一部(脳梁、内包、視放線の一部)に脱色がみられた。基底核の脱色もA群とほぼ同様な部位に脱色がみられたが、一部の例に(No13, 14)中脳の赤核、黒質の一部、下丘の一部にまで脱色が及んだ例があった。小脳はA群とほぼ同様な部位に脱色があった。

D群：大脳皮質、海馬回の脱色はC群と大差はなかったが、C群でみられた白質の脱色がこの群ではみられなかった。基底核、小脳の脱色もC群と同様であった。ただし一部のもの(No19)に上丘、視床下部の一部の脱色をみた。

E群：大脳皮質、海馬回にA群とほぼ同様な脱色がみられた。基底核の脱色も様々な範囲で見られた。小脳では比較的、脱色の範囲は広く、特に半月葉で脱色が強かった。一部のものに、橋のやや広い範囲の脱色がみられた。

F群：尾状核の脱色範囲がE群よりやや広がった以外はE群とほぼ同様であった。中脳、橋、白質には脱色がなかった。

G群：大脳皮質、海馬回、基底核、小脳の脱色範囲は上記A～F群より広範囲であり、脱色がほぼ全領域に及んでいた。白質は脱色をまねがれていることが多かったが、脳梁の一部に脱色を伴っていた例も、みうけられた。中脳の赤核、黒質、橋においても脱色が6例ともにみられた。(図4)

H群：全領域にわたり、広範囲の脱色がみられ、白質においても脳梁、内包に脱色があった。

I群：海馬回、小脳のごく小範囲にのみ脱色が認められた。

J群：大脳皮質では G.suprasylvius ant. G.co-ronalis. G.frontalis. G.ectosylvius ant. et med. G. lateral. の一部に脱色がみられ、海馬回にわずかの脱色があった。基底核では尾状核の頭部から体部

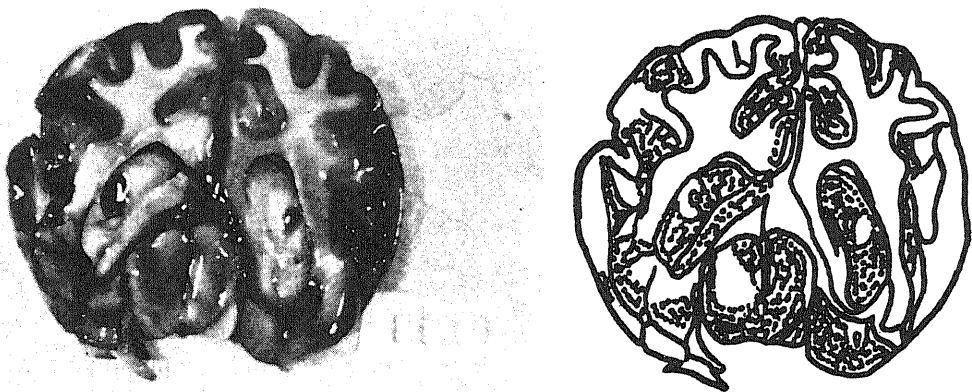


図3 中脳・海馬回を含む断面でのコハク酸脱水素酵素活性分布  
(J群：25℃まで冷却された群)とそのシェーマ  
シェーマの stippled 部分は脱色部(酵素活性低下部)を示す。  
大脳皮質・海馬回・中脳に広範囲に脱色がみられる。

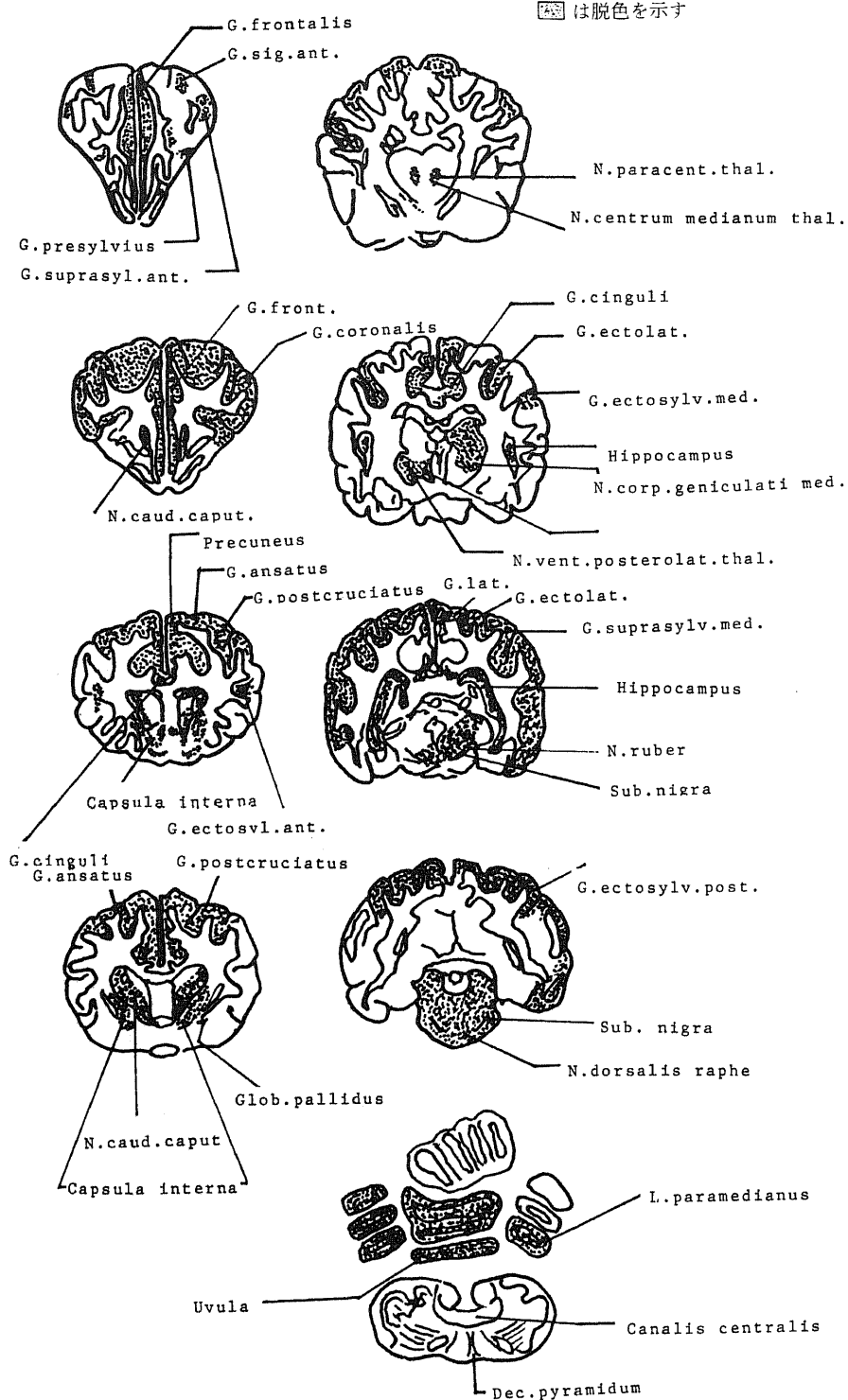


図4 コハク酸脱水素活性分布 (G群 Dog No. 37 の例)

にかけて脱色が非常に強く、淡蒼球にも脱色がみられた。視床は、N. pulvinaris, N. paracentralis thal. N. med. dors. thal. を中心として脱色がみられた。小脳では目立った脱色がなかったが、一例に赤核の一部に脱色がみられた。

K群：大脳皮質では G. frontalis, G. lat. G. coronalis, G. ectolat. G. suprasyl. ant. G. ectosyl. ant. G. lingualis に脱色が広く認められ、海馬回にも脱色が強かった。基底核ではレンズ核に脱色が強く、尾状核、視床にも脱色がみられた。中脳のうち下丘の一部に脱色があった。小脳の脱色も虫部、半月葉に強かった。

L群：大脳皮質、海馬回、小脳の脱色範囲が広がったが、白質の脱色はまぬがれていた。基底核の脱色はK群とほぼ同様であった。

## 2) 人工心肺使用群

M群：C群、D群とほぼ同様な範囲で脱色がみられ、部位も特に差はなかった。

N群：尾状核のごく一部に小さな脱色をみた例があったのみであった。

## 3) 対照正常犬：脱色は全くみられなかった。

## 小 括

同一温度 (20°C) では血流遮断時間が0分のもものと、30分のもんとを比較してみると、遮断時間が長い

表 5 組織学的検査所見

	部位		A	B	C	D	E	F	G	I	L	M	N	Cont.
大 脳 皮 質	前 頭 葉	Laminar necrosis	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
		Ischemic cell change	2/3	1/3	1/5	1/3	1/3	1/3	2/5	1/20	1/10	1/3	1/10	—
		Satellitosis	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
		Pyknosis	++	+	—	++	++	—	++	—	—	+	—	—
		Gliosis	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
		Simple atrophy	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
	頭 頂 葉	Laminar necrosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Ischemic cell change	1/5	1/5	1/5	1/5	1/10	1/5	3/5	1/20	1/20	1/3	1/10	—
		Satellitosis	—	—	—	—	—	+	—	—	+	++	—	—
		Pyknosis	—	—	+	++	—	—	+	—	++	+	—	—
		Gliosis	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
		Simple atrophy	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—
	側 頭 葉	Laminar necrosis	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
		Ischemic cell change	1/5	1/5	1/5	1/3	1/5	1/5	1/3	1/20	4/5	4/5	1/20	—
		Satellitosis	—	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—
		Pyknosis	—	—	+	+	—	—	++	—	+	+	—	—
		Gliosis	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—
		Simple atrophy	—	—	+	++	—	+	—	—	++	+	—	—
	後 頭 葉	Laminar necrosis	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
		Ischemic cell change	2/5	1/5	4/5	1/3	1/5	1/3	1/2	—	1/2	1/5	1/10	—
		Satellitosis	—	—	—	+	—	++	—	—	—	—	—	—
		Pyknosis	—	+	—	++	+	—	++	—	++	—	—	—
		Gliosis	—	—	—	+	—	+	+	—	+	—	—	—
		Simple atrophy	—	—	—	++	—	+	—	—	+	—	—	—
	海 馬 回	Ischemic cell change	2/5	2/3	2/3	1/5	1/10	1/3	2/3	1/20	1/5	2/3	1/10	—
		Satellitosis	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
		Pyknosis	—	—	+	—	—	+	++	—	+	+	+	—
		Gliosis	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
		Simple atrophy	+	—	+	—	—	—	++	—	++	+	—	—

大 腦 基 底 核	尾 状 核	Ischemic cell change	3/5	1/5	1/10	1/5	1/10	1/3	2/3	1/20	1/10	1/2	1/10	—
		Satellitosis	—	+	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—
		Pyknosis	—	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—	—
		Gliosis	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
		Simple atrophy	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	—	—
	淡 蒼 球	Ischemic cell change	2/5	1/5	4/5	1/5	1/10	1/3	1/5	1/20	1/10	1/5	1/20	—
		Satellitosis	—	—	+	—	+	+	—	—	+	—	—	—
		Pyknosis	—	+	—	—	+	—	+	—	—	+	—	—
		Gliosis	—	+	+	+	—	+	+	—	+	—	—	—
		Simple atrophy	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
	被 殻	Ischemic cell change	2/5	1/5	2/3	1/5	1/10	2/3	1/5	1/20	1/10	1/5	—	—
		Satellitosis	—	—	+	—	+	+	—	—	—	+	—	—
		Pyknosis	—	+	+	—	+	+	+	—	+	—	—	—
		Gliosis	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—	—	—
		Simple atrophy	—	+	+	+	—	—	+	—	—	—	—	—
	視 床	Ischemic cell change	2/5	1/5	1/5	1/5	1/10	1/5	3/4	1/20	1/10	1/5	—	—
		Satellitosis	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
		Pyknosis	—	—	+	+	+	+	+	—	+	—	+	—
		Gliosis	—	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—
		Simple atrophy	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—
	白 質	Degeneration	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	プ ル キ ン 葉	Ischemic cell change	4/5	1/2	1/5	3/5	1/10	3/5	3/5	—	4/5	1/5	1/20	—
		Satellitosis	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Pyknosis	+	+	+	—	+	—	+	—	+	—	—	—
		Gliosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Simple atrophy	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
	ジ エ 細 胞 部	Ischemic cell change	1/2	1/2	1/5	4/5	1/10	3/5	3/5	—	4/5	1/5	1/20	—
		Satellitosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Pyknosis	+	+	+	—	+	—	+	—	+	+	—	—
		Gliosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Simple atrophy	—	+	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—
	歯 状 核	Ischemic cell change	4/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Satellitosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Pyknosis	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
		Gliosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Simple atrophy	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	顆 粒 層	Degeneration	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Loss of cell	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—

数値は視野の中でどれ位の細胞に Ischemic cell change がみられたかの程度を示し、—は変化なしを、+は軽度の変化を、++は重度の変化を示す。

例では、部位は変わらないが、脱色の範囲がやや広くなる傾向があった。しかし、それも相対的なものであり、この関係は急性実験例と、長期間生存例との比較においてもあてはまり、急性実験例の方が脱色範囲がやや広い傾向にあるが、長期間生存例と大差はない。

長期間生存例において、脱色範囲があまり狭くならないこと、そして基底核の脱色も認められることは、脳細胞の回復がみられないことを意味し、本実験条件下では、非可逆性の変化であることを示唆している。

一方、脱色範囲が広い例では、白質、中脳、橋にも

変化がみられるものが多くなり、60分遮断例では、白質、中脳、橋のみならず、大脳皮質、小脳、基底核とも脱色範囲は大であった。

ところで、エーテル麻酔群と、フローセン麻酔群を20分遮断例で比較すると、フローセン麻酔による低体温麻酔群ではエーテル麻酔群より脱色範囲が非常に広く、中脳、橋にも脱色がみられた。

冷却を28°Cで中止した群、常温下で人工心肺による体外灌流を1時間行った群では、どの領域もほとんど脱色がみられなかった。しかし、同様の方法で、25°Cまで冷却すると、20°Cでみられたとほぼ同じ部位、範囲に脱色がみられた。

以上の如く、この実験結果では、28°C以下に冷却されると、広範囲にコハク酸脱水素酵素活性の低下が生じることが示されたが、血流遮断と低体温による相乗作用の結果、28°C付近で何らかの代謝の変化が生じ、このような結果となって現われたとも考えられる。

### 3. 組織学的検査所見

#### 1) 組織所見

主要な組織学的変化は、大別して神経細胞体の虚血性変化とグリアの反応である。その総括は表5に表示する。

##### i) 神経細胞体の虚血性変化

これは Nissl の重篤変化<sup>31)</sup> 又は Spielmeyer<sup>31)</sup> の虚血性変化に相当するもので、本実験では神経細胞体の鈍縁化と、Nissl 顆粒の消失までを示すものが多く、核の崩解像は血流遮断時間の長い例の一部(例えば60分遮断例)を除いてみられず、比較的軽度のものではあった。(図5)

この変化は大脳皮質の前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉の代表的切片上、第3ないし第5層に選択的にみられる(層状壊死)。この結果は Blackwood<sup>32)</sup> らの報告に一致する。

一般に前頭葉の変化が他の部位に比較してやや強度であった。この変化は血流遮断時間0分の群にも認められた。

海馬回においても大脳皮質でみられたと同様な変化を示し、Sommer's sector に限らず、終板においても、2/3以上の神経細胞にこの変化が認められた。

同様な変化は小脳の皮質にも顕著にみられ、Purkinje 細胞の強い好酸性変化(図5)を示し、その核も濃縮しているものが多かった。更に細胞体の鈍縁化がみられた。正常犬と比較して(図5)、血流遮断時間の長さにはほぼ比例して、Purkinje 細胞の部分的脱落を伴っていた。

尾状核頭部、レンズ核、視床などの大脳基底核でも、大脳皮質の変化と同等以上の神経細胞体の虚血性変化(Nissl 小体が消失し、全体として、細胞体が小さくなる変化)を示した。例えば60分遮断例では約2/3程度の神経細胞に、この変化がみられた。

ii) グリアの反応(Satellitosis-重篤におかされた神経細胞の周りに小さな細胞がこれを取り囲む像-及びグリオシス)

上記 i) に述べた虚血性変化のみにとどまるものと、虚血性変化を示す神経細胞体に、Satellitosis を伴うものがあった。後者は主として、長期間生存例にみられたが、60分遮断例では、急性実験でも Satellitosis が著明であった。同一温度では、血流遮断が長くなれば、この変化が強くなった。(図5)

部位別では、大脳基底核にこの変化が多く、海馬回、小脳皮質には少なかった。大脳皮質にもこの変化はみられ、血流遮断が長い例では、前頭葉、後頭葉に比較的多くみられ、頭頂葉、側頭葉には少なかった。

Gliosis は長期間生存例に出現し、血流遮断の長い例に多かった。

多くは神経細胞の脱落を伴わず、主にミクログリアが増加していた。

##### 2) 断血性変化を示した神経細胞の回復性

同一実験条件下での長期間生存例と急性実験例を比較して、前述の断血性変化を示した神経細胞の長期生存後における変化を調べた。その結果、部位別にみると、大脳皮質、海馬回、尾状核、小脳皮質で、一部の神経細胞の脱落が明らかに認められた。(図5)

同一温度条件下では、0分遮断より、30分遮断で神経細胞の変性の程度及び Gliosis が顕著となっている。

すなわち、本実験条件下では、血流遮断時間が20分ないし30分を超える場合の神経細胞体の急性虚血性変化の一部は、非可逆性であるといえる。

##### 3) 実験条件と組織学的所見との相関

急性実験例に共通してみられる組織学的所見は、神経細胞体の断血性変化である。血流遮断が長くなると、断血性変化にグリアの反応が加わってくる。長期間生存例では Satellitosis が著明で、一部のものはミクログリアの増加を伴っていた。特に尾状核、視床において、これらの変化が著明であった。28°Cで冷却を止めた例では、断血性変化は軽度で認められたのみで、長期間生存例でも、Gliosis の所見はみられなかった。人工心肺を用いて、常温下で1時間の体外循環を行ったものには、組織学的変化は全く認められなかった。

以上の結果から、超低体温では、断血性変化が著明に起り、更にグリアの反応が加わることがわかる。

#### 4) コハク酸脱水素酵素活性分布と組織所見との関

いずれの群も、酵素活性が低下している部分に一致して、上述の神経細胞の断血性変化、グリアの反応、もしくは神経細胞の消失などがみられ、組織学的所見と酵素活性分布とはよく相関していた。長期間生存群と急性実験群との間には、酵素活性分布の差異は明確ではないが、組織学的には長期間生存例において、変化は著明である。これは、細胞の変化が完成されてきたためと考えられる。

#### 4. 電子スピン共鳴吸収 (ESR) について

##### 1) 正常犬脳の ESR. (表 6) (図 6)

a. G.lingualis: 巾30 Gauss にわたる sharp な free radical があり、3,289 Gauss 付近に shoulder があった。g 値=1.996 であった。

b. G.frontalis: 3,304 Gauss から 3,254 Gauss (巾 50 Gauss) にわたる吸収があった。g 値=1.996 であった。

c. 尾状核: 3,284 Gauss から 3,250 Gauss (巾 34 Gauss) にわたる free radical があった。g 値=2.0026 であった。

d. 小脳 Vermis: 60 Gauss にわたる free radical があった。3,294 Gauss 付近と 3,284 Gauss 付近に

2つの峰があった。双方がミトコンドリアから発生したものか、あるいは一方が他の成分からでたものかは不明である。g 値=2.0026 であった。

e. 淡蒼球: 3,280 Gauss から 3,230 Gauss にかけてゆるやかな小さな吸収があった。g 値=2.0026 であった。

f. 海馬回: 3,274 Gauss から 3,224 Gauss (巾 50 Gauss) にわたる吸収がみられ、3,254 Gauss 付近に Shoulder があった。g 値=1.996 であった。

##### 2) 単純低体温麻醉群

###### B 群

a. G.lingualis b. G.frontalis. c. 尾状核. d. 小脳. e. 海馬回のいずれも ESR シグナルはみられなかった。Mn<sup>++</sup>O マーカーのシグナルのみみられた。

###### D 群

a. G.lingualis. b. G.frontalis. c. 尾状核. d. 小脳. e. 海馬回のいずれも 6 本の Mn<sup>++</sup>O マーカーのみがみられ、ESR シグナルはみられなかった。

###### I 群

a. G.lingualis: 420 Gauss にわたる 6 本の Mn<sup>++</sup>O マーカーがみられ、巾 250 Gauss のゆるやかな吸収がみられた。g 値=2.0026。

b. G.frontalis: 6 本の Mn<sup>++</sup>O マーカーがみられ、巾 600 Gauss にわたるゆるやかな吸収をみた。g 値=2.0026。

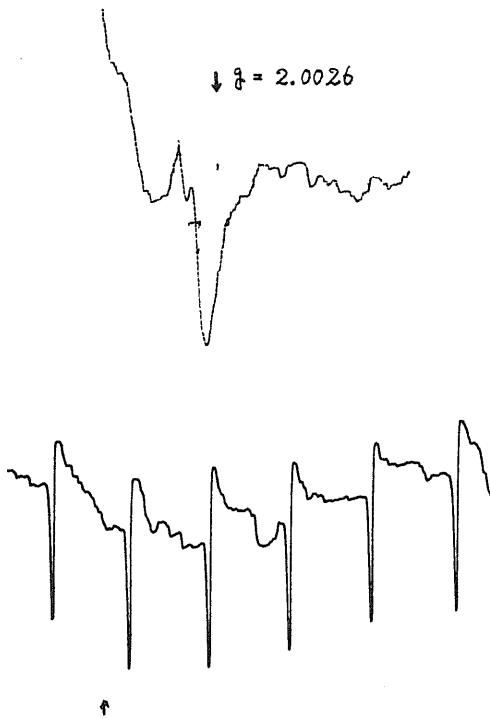
表 6

Group	Number	Temp.	Arrest	Life	Method	Site				
						G. front.	G. ling.	N. caud.	Hippo-campus	Cere-bellum
Cont.	61	37 °C	0 min.	Acute	—	2.0026	1.996	2.0026	1.996	2.0026
B	62	20 °C	0 min.	1 month	Hypoth.	—	—	—	—	—
D	63	20 °C	20 min.	1 month	Hypoth.	—	—	—	—	—
J	64	25 °C	5 min.	1 month	Hypoth.	—	—	—	—	—
K	65	28 °C	5 min.	1 month	Hypoth.	2.0026	2.0026	2.0026	2.0026	2.0026
M	66	20 °C	20 min.	Acute	Core cooling	—	—	—	—	—
N	67	37 °C	0 min.	Acute	Bypass	2.0026	2.0026	2.0025	2.0026	2.0026

#### ESR シグナル

部位の数値は g 値を示す。—はシグナルがみられないことを示す。

28°C まではシグナルがみられたが、25°C 以下に冷却すると ESR シグナルがみられなくなる。



上図：対照犬の小脳にみられた ESR シグナル  
g 値 2.0026 を中心にして 60 ガウスにわたる free radical がみられた。

下図：単純低体温麻酔 D 群の小脳  
Mn<sup>++</sup>O マーカーが 6 本みられるのみで free radical はみられない。

図 6 ESR シグナル

c. 尾状核：Mn<sup>++</sup>O マーカーがみられ、400 ガウスにわたる大きな、ゆるやかな吸収があった。g 値 = 2.0026.

d. 小脳：Mn<sup>++</sup>O マーカーがみられ、巾 350 ガウスのゆるやかな吸収があった。g 値 = 2.0026.

e. 海馬回：Mn<sup>++</sup>O マーカーがみられ、巾 250 ガウスのゆるやかな吸収がみられた。g 値 = 2.0026.

#### J 群

a. G. lingualis, b. G. frontalis, c. 尾状核, d. 小脳, e. 海馬回のいずれも 6 本の Mn<sup>++</sup>O マーカーのみがみられ、ESR シグナルはみられなかった。

#### 3) 人工心肺使用群

##### L 群

a. G. lingualis, b. G. frontalis, c. 尾状核, d. 小

脳, e. 海馬回には ESR シグナルはみられなかった。

#### M 群

a. G. lingualis : 3.296 ガウスから 3.242 ガウスにかけて sharp な吸収の強い ESR シグナルがあった。3.264 ガウス付近に shoulder がみられた。g 値 = 2.0026.

b. G. frontalis : g 値 = 2.0025 に吸収をもつ小さな ESR シグナルがあった。

c. 尾状核 : 3.274 ガウスから 3.234 ガウスにかけて吸収がみられた。g 値 = 2.0026.

d. 小脳 : 3.304 ガウスから 3.254 ガウスにかけて巾の広い free radical があった。g 値 1.996 と g 値 1.994 に吸収があった。

e. 海馬回 : 3.544 ガウスから 3.254 ガウスにかけて吸収のやや強い sharp な free radical があった。3.314 ガウスと 3.294 ガウス付近に shoulder があった。g 値 = 2.0026.

#### 小 括

1. コハク酸脱水素酵素活性の低下している部位、これは同時に組織学的にも変化がある部位であるが、この部位には ESR シグナルが消失していた。

2. 25°C にまで冷却すると、前頭回、梨状回、尾状核、海馬回、小脳に於て、すでに ESR シグナルの消失がみられ、脳組織の呼吸能が障害を受けている。

3. 28°C で冷却を止めれば、ESR シグナルは消失しない。人工心肺を常温下で 1 時間作動させたものも同様であった。

4. 超低体温では、急性期、長期間生存を問わず、ESR シグナルの消失がみられ、本実験条件下での脳障害は非可逆性であることを示唆した。

#### 考 案

##### 1. 低体温麻酔による脳障害の発生

低体温麻酔下における循環遮断が脳に与える影響については論議が多く、一定の見解はない。

低体温麻酔による脳障害の報告は Drew<sup>33)</sup> や Björk<sup>11)12)</sup> の報告に遡る。Björk は低体温麻酔が小児の脳に重篤な組織学的変化を及ぼす為、小児には低体温麻酔を行うべきでないと述べた。それは、彼が Drew 法による低体温麻酔を用いて心臓手術を行った小児 27 人中 5 人に脳障害がみられたからである。5 人共、第 1 日目は臨床的に異常がまったく認められなかったが、次第に運動失調、振せん、言語障害など、いわゆる subcortical damage の徴候を呈した。更に Björk は組織学的検索を行ない、淡蒼球におけるガングリオン細胞の消失、大脳皮質の層状壊死、海馬回

おける虚血変化を認めたことを報告、原因が低体温麻酔に問題があると結論した。そこで彼は30°Cまでの冷却にとどめた症例について検討を加え、脳障害がみられなかったと述べた。Björk の報告と、著者の実験結果と類似しているのは、28°Cで冷却を止めれば脳の変化がみられない点であり、異っている点は次の点である。

Björk はガングリオン細胞の消失が中心であったと述べたが、著者の結果では、神経細胞の虚血性変化もしくはグリアの反応が主体であることを示している。部位についても、組織学的変化が、海馬回、尾状核、大脳皮質、小脳の Purkinje 細胞に重点的に起っている。この結果は後に述べる脳の selective vulnerability の問題とも関連があると思われる。

一方、Brumberg<sup>19)</sup> も Björk と同様な報告を行っている。彼も人工心肺を使用して低体温麻酔を行った22人の患者のうち、臨床的に神経学的異常を認めなかったものはわずか6人だけであり、主な症状は筋緊張の低下とアテトーゼ様症状であったと述べた。

他方、Parkins<sup>34)</sup> は脳灌流の実験について報告し、脳温が8~12°Cにまで冷却されると、神経学的異常が高率にみられたと報告し、低体温麻酔の危険性を説いた。

Edmunds<sup>35)</sup> は、人工心肺で10°Cの超低体温麻酔を行い、種々の時間の脳循環遮断を行なった。その結果は、15分~60分間の血流遮断では、24時間以内に、犬の1/2~2/3が死亡し、脳微小血管を中心に限局した壊死がみられた。

このような低体温麻酔によって脳障害が起るとする意見に、真向から反対するのは岡村ら<sup>5)</sup>である。岡村らは自律神経遮断剤を使用し、エーテル深麻酔を行えば、脳障害はないと報告した。しかし、岡村らの方法を用いてもなお、臨床的に神経学的異常を認めたとする意見が散見される<sup>18)21)36)37)</sup>。岡村自身も3%の重症神経障害を認めている。

Mohri<sup>38)39)</sup> もエーテル深麻酔による超低体温法を用いている一人であるが、循環遮断時間が長くなると、神経学的異常が多くなると言っている。その原因について、脳血流量が低下すると脳血管抵抗が増加し、これが脳血管障害を起し、脳組織の障害が起ると考えている。

以上述べた如く、脳障害について様々な結果が報告されているのは、低体温麻酔法自身の違い、遮断時間や方法の違い、実験動物の違い、併用する薬剤の違いなど、実験条件の違いがあげられるが、著者の実験結果では、超低体温下では、検査した方法のすべて、

また、すべての動物において、程度の差はあるが、変化、障害がみられた。

最近、全世界にわたって、心臓外科における超低体温法が乳児の複雑な心奇形の手術に使われる傾向にある。しかし、その安全性が脳組織障害の存否によって確認されたことはなく、一方では術後種々の脳神経症状が報告されている<sup>40)41)</sup>にもかかわらず、他方で、長期術後の知能指数の異常がないとの所見<sup>21)22)</sup>から、その安全性を支持しているに過ぎない。しかし、岩<sup>42)</sup>が指摘するように、かなりの脳組織の変化、障害があっても、外観所見、臨床所見を示さぬものが多く、これら所見から超低体温法の安全性を論ずるのは危険である。この度の実験結果で示されたと同様な脳組織変化が、超低体温臨床例に遺されている可能性が十分であり、寒心すべきことである。たとえ、臨床症状がなくとも、このような変化が脳組織に遺る場合、その使用には問題がある。

すなわち著者の結果でもみる通り、超低体温麻酔において、形態学的にも、機能的にも脳障害が起っているのは確実であり、しかも非可逆性を強く示唆していることは注目すべきであろう。

## 2. 脳障害の原因と対策

脳は Hypoxia に最も弱い臓器であり、低体温麻酔における脳障害の原因としてまず Hypoxia が考えられる。

超低体温麻酔における Hypoxia の原因については、血液成分の変化に基因するという意見が有力である<sup>43)44)</sup>。すなわち、生体を超低体温に導くと、血液成分の粘性が高まると同時に凝固機能も高まる。Rand<sup>45)</sup> によると血液の粘稠度は27°Cまでは直線的に増加し、以後、急速に増大し、超低体温麻酔によって生じるHtの上昇と血流速度の低下とが相まって、更に粘稠度を増すと言っている。粘稠度が高まると、sludging<sup>46)</sup>や脳の微小血管のエンボリーが生じ、脳は Hypoxia になると説明される<sup>47)</sup>。Gelin ら<sup>48)49)</sup>もこのような意見をもっている。彼らは25°C以下に犬を冷却すると、毛細血管に血管内凝固をみたとし、対策として低分子デキストラン (LMWD) を静注したところ、脳障害が減少したと言っている。しかし、著者がLMWDを使用したにもかかわらず、広範囲にわたって重篤な脳組織の変化がみられ、血液成分のかかる変化のみで説明することはできない。

低体温麻酔中に生化学的变化が生じ、ATP ase活性や、呼吸機能を抑えることや、麻酔中の低血圧、脳以外の臓器の代謝の変化等、低体温そのものによって起る異常に原因があろう。



その他、低体温麻酔における脳障害の原因について、内分泌の面<sup>49)</sup>、脳代謝の面<sup>50)</sup>、脳血管の機能的な面<sup>51)</sup>からも追求されている。これら原因を追求し、決定することが、今後の課題であろう。さらにそれらの組織学的変化、障害が臨床的にどのような所見を示すか、さらに検討されるべきである。

一方、Hypoxiaの対策の一つとして、十分に脳血管を拡張し、血流を保つことが必要であるとの観点に立って、フローセン麻酔のときには、CO<sub>2</sub>の併用を推奨する報告がある<sup>52)</sup>。ところが、エーテル麻酔では低体温になっても十分、脳血管を拡張し、必要な血流が保たれるという理由でCO<sub>2</sub>の添加は不要であるとされている<sup>53)</sup>。エーテルはこのような利点を有するばかりでなく、きわめて安全な麻酔剤である。エーテルの安全性については、岡村<sup>54)55)</sup>らの報告に詳しく記され、著者の結果からも、フローセン麻酔によるコハク酸脱水素酵素活性低下が著しく、この点では、エーテル麻酔が、フローセン麻酔に優っている。

他方、高圧酸素下で血液中に多量の酸素を蓄積<sup>56)</sup>してやれば、Hypoxiaが防げるのではないかという推測のもとに、岩<sup>42)</sup>らは高圧酸素下で、低体温及び常温の実験を行ったが、脳細胞の非可逆性変化を強度に認めている。

このように脳障害防止のために種々の方法が行なわれているにもかかわらず、この問題は解決したとは思われない。この度の実験結果からは、麻酔法や脳血流遮断以前の低体温そのものの脳組織に及ぼす悪影響と考えられ、それを避ける道は現在の所ないと思われる。

### 3. 脳の selective vulnerability

脳がHypoxiaに陥った場合、選択的に障害を受けやすい部位がある。そのことを記載した論文も多く<sup>56)~58)</sup>、結論に導くための手段も種々である。脳の selective vulnerabilityを論じる場合、脳の血管構築、脳構造の問題をぬきにしては語れない。今までにも多くの研究者がこの問題にふれてきた。

例えば Neubürger<sup>59)</sup>は脳障害とAnoxiaの関係についてふれ、大脳皮質、小脳、脳幹、橋、延髄の順にAnoxiaに対して抵抗性が強いと言った。Weineberger<sup>56)</sup>も又、この問題にふれ、大脳皮質のうち、運動、感覚野が最も抵抗が低く、I、II層よりIII、IV層の抵抗性が弱い、更には、外側膝状体、視床下核、視床核、淡蒼球、尾状核の順に抵抗性が高いと言っている。

ト部<sup>60)</sup>らも脳組織での電気現象の消失温度の測定から、大脳皮質が低温に一番弱いという結論をだしている。すなわち、大脳皮質が28°Cで、視床下部が26°C

で、視床が25°Cで、海馬回が27°Cで刺激による電気現象が消失したと述べている。

ところで、従来から、脳の selective vulnerabilityの説明として、血管因子説が有力であった。Scharrer<sup>61)</sup>らは血管構築を重要視し、Sommer's sectorの selective vulnerabilityを報告した。彼らによれば、Sommer's sectorに、走向の非常に長い hippocampal arteryが入り、外力、内力に対して屈曲したり、閉塞しやすいばかりでなく、他の動脈からの分枝をうけていないので、障害を最も受けやすい場所だという。更に、大脳皮質においては、頂部より谷部の方が層状壊死を起こしやすいこと<sup>62)</sup>などの説明には、血管因子説<sup>63)64)</sup>が理解しやすい。しかし、反論も多く、人間のアンモン角が各分枝から血管支配をうけているのに vulnerableであること、更に、走向の短い血管によって支配されている領域の一部にも vulnerableな所があること、大脳皮質において、III層が一番 vulnerableであることなどは、血管因子説のみでは説明できず<sup>65)</sup>、細胞自身がHypoxiaに対して、selective vulnerabilityをもっている可能性があると思われる。

ところで、超低体温麻酔による脳の selective vulnerabilityも例外でなく、血流遮断に基づく Ischemia, Anoxiaが生じたり、脳浮腫による血管の圧迫による Ischemiaが生じたりすることが根本的な原因となって、前述のように、抵抗の弱い部位に障害が起ってくるのであろう。Steegmann<sup>66)</sup>は超低体温麻酔における selective vulnerabilityは血流遮断によるAnoxiaよりも脳浮腫によって病的な状態が作りだされ、抵抗の弱い部位に障害が起ると述べた。

Hypoxiaの程度によって、脳の selective vulnerabilityが違ふという意見もある。例えば、Hurstら<sup>67)~68)</sup>は、重篤なHypoxiaでは圧倒的にcorticalに病変がみられ、軽度なHypoxiaでは白質と基底核に局限した病変がみられると述べた。ScholzとSchmidt<sup>63)</sup>の実験も有名であり、心停止によらないAnoxia (Anoxic anoxia)では、大脳皮質、小脳、アンモン角よりも基底核の方が変化が大であり、一方、心停止によるAnoxia (Ischemic anoxia)では、大脳皮質、小脳がより犯されやすいことを示した。このように彼らの実験は、AnoxiaとIschemiaとの変化の違いを調べることを目的としたものであるが、そのような差も程度の差である。

著者の実験成績を総合してみると、血流遮断したのも、しないものも、急性期のものも長期間生存させたものも、超低体温では、障害の範囲が広く、vuln-

erable な部位を明確にすることはできなかった。しかし、28°Cで冷却を止めれば変化がみられないが、25°Cではすでに変化が広範囲にみられることは、その臨界温度が28°C~26°Cにあることが推測された。

#### 4. 脳の組織学的変化の意義

著者の実験成績にみられた神経細胞の所見は種々の様相を呈している。すなわち、その神経細胞の正常から、死に至る過程の種々の神経細胞を示した。

著者の実験で一番多い変化は、虚血性細胞変化であった。この変化は神経細胞が急に虚血に陥り、Anoxiaになったときにみられるものであり<sup>69)~71)</sup>、血流遮断時間と無関係に海馬回、大脳皮質、Purkinje cellによくみられた。一方、血流遮断が長くなり、かつ、長期間の生存を経た一部の犬に、大脳皮質の層状壊死<sup>69)</sup>がみられ、多くは Gliosis を伴っていた。この変化も又、Anoxia, Ischemia に際してみられるもので、大脳動脈の灌流領域の境界部 (watershed zone) によくみられるとされている。

Satellitosis<sup>72)</sup> もまた、著者の実験でよくみられたものの一つである。この変化が、壊死に陥った神経細胞を phagocytose する前段階とみなす人もある一方、障害をうけた神経細胞の表面を包み、外界からの Impulse の接触表面を少なくして、神経細胞が回復するまで保護し、孤立させるためにみられる現象であると説いている人もある<sup>73)</sup>。いずれにしても、神経細胞の障害が強い時にみられる変化である。

神経萎縮<sup>73)74)</sup> は著者の実験結果では、長期間の生存を経た群に多くみられた神経細胞の変化である。この変化は神経細胞が死んで行く過程を反映したものとされている。

著者の実験群の一部の白質に、コハク酸脱水素酵素活性の低下がみられたのに、組織学的には変化がみられないものがあつた。このような結果は、白質の Oligodendroglia などのグリア細胞のミトコンドリアが障害されたためと考えられる。そして、Nissl 染色やH.E染色では、グリアの形態がわかりにくく、そのために組織学的には異常なしと見えたものと推測される。

文献を抄了した範囲には、超低温時の脳組織についての論文は驚く程少ない。しかも超低温法を好んで用いているグループからの報告では<sup>75)</sup>、いずれも著明な変化なしとしている。このように超低温法が臓器組織を保護するという報告がある反面この度の実験で示されたように、超低温法では例外なく著明な変化が脳組織に見られている。かかる大きな相違はむしろ異常と思えるが、これは岩<sup>42)</sup>らが指摘するように、標本

採取の差が原因しているかとも考えられる。すなわち、脳組織をきわめて生体に近い状態に観察するためには、現在の段階では、著者が行った方法が最善と考えられる。単に死亡した後、あるいは単純に、犠牲させた後の脳組織では上述のような、微細構造はうかがえないと考えられる。

#### 5. ESRによる検討

##### 1) ESRの測定原理<sup>76)77)</sup>

すべての物質は原子、分子状態において、2個の電子により飽和されている。この2個の電子は互いに相反する自転運動(スピン)を有する。そのエネルギー状態は $+1/2g\beta H$ 、 $-1/2g\beta H$ で示される。外部に磁場が与えられると、電子スピンの磁気モーメントの方向が外磁場の方向と一致する時に高いエネルギー状態となる。つまり電子状態が2つに分れる。これを Zeeman 効果とよぶ。この Zeeman 効果を起す為にスピン運動をしている電子又は、不対電子に外磁場を与えると、電子は才差運動(ラーモア回転)を始める。この回転の振動数と与えられたエネルギー源となるマイクロ波によって生じた同方向と、回転磁場の振動数が一致したときのみエネルギー吸収が起って、電子は移動する。この共鳴吸収をみ出す条件は $h\nu = g\beta H$ で与えられる。

$h$ =plank定数 $6.624 \times 10^{-27}$ erg second

$\nu$ =電磁場の周波数c/sec

$g$ =分光学的分離定数

$\beta$ =Bohr定数 $0.927 \times 10^{-20}$ erg/gauss

$H$ =磁場の強さ gauss

不対電子をもつ遊離基や遷移金属のような不対電子をもつもののみに共鳴吸収がみられる。

遊離基とは分子内に不対電子を1個以上もつものの総称で free radical とよぶ。

細胞内には free radical が酵素、補酵素の活動と密接な関係を有し、呼吸代謝にあづかっている。従って、自然の状態で組織の free radical を測定する電子スピン共鳴吸収(ESR)を応用して、細胞又は組織の呼吸代謝がわかる。著者は脳組織についてESRの測定を行った。

##### 2) ESRの意義

あらゆる細胞現象がミトコンドリアの呼吸機能の遂行により、産生されるエネルギーに負っている。すべてのミトコンドリアは、糖、アミノ酸、脂質の代謝産物をクエン酸回路の酵素群と電子伝達系との共同触媒作用を利用して、水と二酸化炭素に分解する。その過程に遊離させるエネルギーをATP合成へのエネルギーに転換する作用を有している<sup>78)</sup>。

神経細胞も又、豊富なクリステをもつ多数のミトコンドリアを有し、活発な呼吸機能を営んでいる。従って、何らかの原因で（ここでは超低体温麻酔）ミトコンドリアの呼吸機能が障害されると、直ちにESRに異常をきたす。

一方、細胞内には種々の free radical があり、酵素、特に呼吸代謝系に重要な役割を果たしている。ミトコンドリアも又極めて著しい free radical を有し、電子伝達系に関与している。free radical が関与する過程については種々の意見があり、コハク酸脱水素酵素の反応系にみられるシグナル<sup>79</sup>であるとする意見や、ミトコンドリアのフラビン酵素の還元過程で生ずるセミキノン signal<sup>80</sup>、あるいは、補酵素Q<sub>10</sub>やビタミンK<sub>1</sub>セミキノンの signal<sup>81</sup>、あるいは、蛋白質に結合した鉄の signal<sup>82</sup>であるなどの意見に要約される。これらはいずれもESRシグナルと呼吸機能との関連でとらえているものである。

更に、最近、free radical が電子伝達系と酸化的リン酸化系の共役過程<sup>83</sup>にも関与していることが報告され、free radical と機能、存在様式など、更に研究がすすめられている。

著者の行った脳組織におけるESRの測定は、脳ミトコンドリアの呼吸機能を反映していると思われる。

著者の実験成績にみる如く、心停止の長短にかかわらず、超低体温麻酔によって、正常犬にみられたESRシグナルは例外なく消失し、一方、28°Cで冷却を止めた犬にはESRシグナルが正常犬と同様に存在していた。ESRの消失は、すでに述べた如く、ミトコンドリアの代謝機能が異常に陥ったか、細胞が変性したか、消滅したかを意味し、一方、28°Cでは神経細胞の代謝機構、特に呼吸機能が存在していることを意味している。この結果は、先の実験で証明された脳の組織化学、光顕的变化をミトコンドリアのレベルでとらえたものと考えられ、その意味する所は大きい。

## 結 語

著者は、これ迄報告された種々の低体温麻酔追試施行下に脳血流遮断を行ない、脳組織のコハク酸脱水素酵素活性分布、組織学的検査および電子スピン共鳴吸収 (ESR) 測定を用いて、脳の変化を調べた。その結果は以下のごとくであった。

1. コハク酸脱水素酵素活性分布、組織学的所見およびESRの所見はよく一致した。すなわち、コハク酸脱水素酵素活性の低下がみられた部位には、組織学的に神経細胞体の変化、グリオーシスなどがみられ、ESRシグナルの消失がみられた。

2. 単純低体温麻酔下で28°Cまで冷却し、5分間の血流遮断を行なった群も、常温下で人工心肺による体外循環を1時間行なった群も、コハク酸脱水素酵素活性はよく保たれ、組織学的所見およびESR所見もこれを裏付けていた。一方、25°C以下に冷却すると、酵素活性の低下、組織学的所見でも神経細胞体の重篤な変化、ESRシグナルの消失がみられた。

3. 長期間生存群における脳神経細胞の変化はグリオーシスを伴う一部の脱落を示し、低体温麻酔による脳障害は非可逆性であることを示した。

4. 組織学的検査により、急性期の神経細胞の変化は、虚血性変化が主であり、長期間生存群ではグリオーの反応が優勢となる。血流遮断が長くなるほど、神経細胞の変性が顕著であった。

5. 低体温麻酔における上述の脳障害を来す臨界温度は直腸温で28°C~26°C、脳温にして30°C~27°Cの間にあった。

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なご指導、ご校閲を賜った恩師岩瀬教授に対し、深甚な感謝の意を表する。

脳組織所見につき御教示いただいた金沢医科大学病理学教室の武川昭男教授、併せて、実験の援助をいただいた本学第1外科学教室の諸兄に感謝する。

## 文 献

- 1) Bigelow, W. G., Lindsay, W. K. and Greenwood, W. F. : Ann. Surg., 132, 531 (1950).
- 2) Swan, H., Zeavin, I. and Blount, S. G. : J. M. M. A., 153, 1081 (1953).
- 3) Lewis, F. J. and Taufic, M. : Surgery., 33, 52 (1953).
- 4) 渡辺 晃 : 日外会誌, 58, 1675 (1958).
- 5) 岡村 宏, 浦沢玲児, 斎藤一彦, 千葉 淳, 瀬川修一, 新津勝宏, 松谷裕之, 佐々木隆夫, 道又 央, 細井睦美, 阿部 実, 中村哲夫, 森 寛志, 小田島節郎, 加藤恵子, 松本 修 : 胸部外科, 13, 174 (1960).
- 6) 岡村 宏, 斎藤一彦, 浦沢玲児 : 麻酔, 11, 68 (1962).
- 7) Drew, C. E., Keen, G. and Benazon, D. B. : Lancet., 1, 745 (1959).
- 8) Drew, C. E. and Anderson, I. M. : Lancet., 1, 748 (1959).
- 9) Gollan, F., Grace, J. T., Schell, M. W. et al : Surgery., 38, 343 (1955).
- 10) Gordon, A. S., Meyer, B. W. and Jones, J. C. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 40, 787

- (1960).
- 11) Björk, V. O. and Hultquist, G. : J. Thorac. Cardio. Surg., 44, 1 (1962).
  - 12) Björk, V. O. and Hultquist, G. : Thorax., 15, 284 (1960).
  - 13) Almond, C. H., Jones, J. C., Snyder, H. M., Grant, S. M. and Ueyer, B. W. : J. Thorac. Cardio. Surg., 48, 890 (1964).
  - 14) 堀内藤吾 : 胸部外科, 27, 1035 (1958).
  - 15) 日笠頼則 : 外科治療, 17, 209 (1969).
  - 16) Barratt-Boyes, B. G., Simpson, M. and Neutze, J. M. : Circulation., 43, 44 (Suppl. I), 1 (1971).
  - 17) Venugopal, P., Olszowka, J., Wagner, H., Vlad, P., Lambert, E. and Subramania, S. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 66, 375 (1973).
  - 18) 細井靖夫, 岡村 宏, 中村栄太郎, 他 : 胸部外科, 26, 90 (1973).
  - 19) Brumberg, J. and Reilly, E. : Circulation., 49 and 50, Suppl. II-60 (1974).
  - 20) Brierley, J. B. : Thorax., 18, 291 (1963).
  - 21) 伊藤 孝, 堀内藤吾, 鈴木康之, 他 : 心臓, 8, 501 (1976).
  - 22) Messmer, B. J., Schallberger, U., Gattiker, R. and Senning, A. : J. Thor. Cardiovasc. Surg., 72, 495 (1976).
  - 23) Ozawa, K., Seta, K., Araki, H. and Handa, H. : J. Biochemistry., 59, 501 (1966).
  - 24) Hegnauer, A. H. and D'Amato, H. E. : Am. J. Physiol., 178, 138 (1954).
  - 25) Bigelow, W. G., Lindsay, W. K. and Greenwood, W. F. : Ann. Surg., 132, 849 (1950).
  - 26) Hegnauer, A. H., Flynn, J. and D'Amato, H. : Am. J. Physiol., 167, 69 (1951).
  - 27) Mohri, H., Hessel, E. A., Nelson, R. J., Matano, I. Anderson, H. N., Dillard, D. H. and Merendino, K. A. : Am. J. Surg., 112, 241 (1966).
  - 28) Hervey, G. R. : Proc. roy. Soc. Med., 66, 1053 (1973).
  - 29) 関 正次 : 組織検査法組織構造と局所化学, 杏林書院, p.327, 東京, 1951.
  - 30) Seinger, M. : The brain of the dog in section. W. B. Saunders company, Philadelphia and London, 1962.
  - 31) Blackwood, W., Mcmenemey, W. H., Meyer, A., Norman, R. M. and Russell, D. S. : Greenfield's Neuropathology. second edition, Williams and Williams 社, p.29, Baltimore 1966.
  - 32) Blackwood, W., Mcmenemey, W. H., Meyer, A., Norman, R. M. and Russell, D. S. : Greenfield's Neuropathology. second edition, Williams and Williams 社, p.255, Baltimore, 1966.
  - 33) Drew, C. E. : Brit. Med. Bull., 17, 37 (1961).
  - 34) Parkins, W. M., Jensen, J. M. and Vars, H. M. : Ann. Surg., 140, 284 (1954).
  - 35) Edmunds, L. H., Folkman, J., Snodgrass, A. B. and Brown, R. B. : Ann. Surg., 157, 637 (1963).
  - 36) 西川孝戒, 新津勝宏, 安井 豊, 他 : 胸部外科, 24, 467 (1971).
  - 37) 松本昭彦, 井出 研, 佐藤 順, 他 : 胸部外科, 24, 229 (1971).
  - 38) Mohri, H., Dillard, D. H. and Merendino, K. A. : Surgery., 72, 345 (1972).
  - 39) Mohri, H., Barnes, R. W. and Winterscheid, L. C. : Ann. Surg., 168, 779 (1968).
  - 40) 田中茂穂, 佐藤清春, 伊藤 孝, 他 : 手術, 28, 547 (1974).
  - 41) 太田喜義, 常本 実, 野口輝彦, 他 : 胸部外科, 26, 153 (1973).
  - 42) 小山田恵, 堀内藤吾, 石戸谷武, 阿部忠昭, 石川茂弘, 季 好七, 日野博光, 松村光起 : 胸部外科, 22, 616 (討論 : 岩 喬), 1969.
  - 43) Bering, E. A. : Surg. Gynec. Obst., 102, 134 (1956).
  - 44) Stone, H. H. : Surg. Gynec. Obst., 103, 313 (1956).
  - 45) Rand, P. W., Lacombe, E., Hunt, H. E. and Austin, W. H. : J. Applied Physiol., 19, 117 (1964).
  - 46) Gelin, L. E. and Lotstrom, B. : Acta chir. scand., 108, 402 (1955).
  - 47) 橋場輝芳 : 脳と神経, 14, 1069 (1962).
  - 48) Greer, A. E. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 43, 640 (1962).
  - 49) Hoagland, H., Himwich, H. E., Campbell, E. Fazekas, J. T. and Hadidian, Z. : J. Neuropsychiol., 2, 276 (1939).
  - 50) Rosomoff, H. L. and Holaday, D. A. : Am.

- J. Physiol., 179, 85 (1954).
- 51) Goldberg, L. I. : Am. J. Physiol., 194, 92 (1958).
  - 52) 村岡隆介 : 乳幼児期開心術に対する低体温法 . 日本胸外科学会関西地方会セミナー, 35頁, 2月, 1975.
  - 53) Sato, S., Vanin, V., Mohri, H. and Merendino, K. A. : Ann. Surg., 180, 192 (1974).
  - 54) 新津勝宏, 岡村 宏 : 医学のあゆみ, 52, 204 (1965).
  - 55) Moor, G. F., Fuson, R. L., Margolis, G. Brown, I. W. and Smith, W. W. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 52, 618 (1966).
  - 56) Weineberger, L. M., Gibbon, M. H. and Gibbon, J. H. : Arch. Neurol. & Psychiat., 43, 961 (1940).
  - 57) Grenell, R. G. : J. Neuropath. & exper. neurol., 5, 131 (1946).
  - 58) Meyer, A. : Proc. Roy. Soc. Med., 29, 1175 (1936).
  - 59) Neubürger, K. T. : J. Neuropath. & Exp. Neurol., 12, 144 (1953).
  - 60) 卜部美代志, 山本信二郎, 坪川孝志, 宮永盛郎, 菊地 誠, 角家 暁, 向永 光, 太田陽一, 関 征夫 : 脳と神経, 14, 40 (1962).
  - 61) Scharrer, E. : Arch. Neurol. and Psychiat., 44, 483 (1940).
  - 62) Lindenberg, R. and Spatz, H. : Virchows Arch. Path. anat., 305, 531 (1939).
  - 63) Scholz, W. and Schmidt, H. : Arch. Psychiat. Nervenkr., 189, 231 (1952).
  - 64) Lindenberg, R. : J. Neuropath. & Exp. Neurol., 14, 223 (1955).
  - 65) Steegmann, A. T. : Pathology of the nervous system. (Minckler, J. ed), 1, 948, McGraw-Hill Book Co, New York, 1968.
  - 66) Hurst, E. W. : J. Exper. Biol. & M. Sc., 18, 201 (1940).
  - 67) Morrison, L. R. : Arch. Neurol. & Psychiat., 55, 1 (1946).
  - 68) Scholz, W. : J. Neuropath. & Exp. Neurol., 12, 249 (1953).
  - 69) Denny-Brown, D. : Effects of cold on peripheral nerves. Neuropathology. Greenfield Arnold Ltd. p.437, 1958.
  - 70) Putnam, T. J. : Arch. Neurol. & Psychiat., 33, 929 (1935).
  - 71) Woolf, A. L. : J. Path. Bacter., 67, 1 (1954).
  - 72) 平野朝雄 : 神経病理を学ぶ人のために, p.66, 医学書院, 東京, 1976.
  - 73) Swank, R. L. : Exper. Med., 71, 683 (1940).
  - 74) Swank, R. L. and Prados, M. : Arch. Neurol. Psychiat., 47, 97 (1942).
  - 75) 小山田恵 : 日外会誌, 64, 698 (1963).
  - 76) 後藤良造, 丸山和博 : ESR の使い方, 共立出版, 東京, 1965.
  - 77) 小竹無二, 編 : 実験化学講座, 続13, 電子スピン共鳴吸収, 丸善, 東京, 1967.
  - 78) 松田幸次郎, 市岡正道, 八木欽治, 共訳 : 医科生理学展望 (William F. Ganong 著) p.3, 丸善, 東京, 1968.
  - 79) King, T. E., Howard, R. L. and Mason, H. S. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 5, 329 (1961).
  - 80) Ehrenberg, A. and Ludwig, G. D. : Science., 127, 177 (1958).
  - 81) Blois, M. S. and Maling, J. E. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 3, 132 (1960).
  - 82) McDonald, C. C., Phillips, W. D. and Mower, H. F. : J. Amer. Chem. Soci., 87, 3319 (1965).
  - 83) 小田琢三 : 蛋白質核酸酵素, 7, 174 (1962).

## Abstract

69 dogs were experimented for the purpose of studying brain damage under deep hypothermia both functionally and morphologically. The experimental dogs were divided into simple hypothermia groups and perfusion technique groups with heart-lung apparatus. For the purpose of investigating the influence due to a temperature, the experimental dogs underwent surface cooling to 28°C, 25°C and 20°C in rectal temperature.

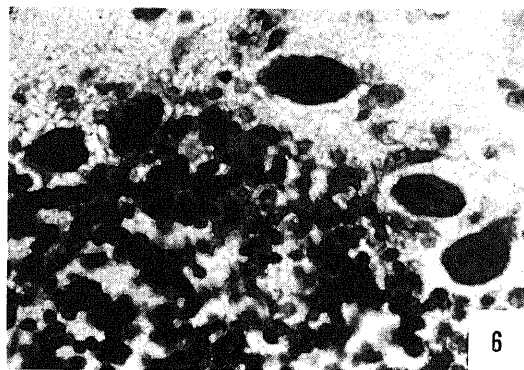
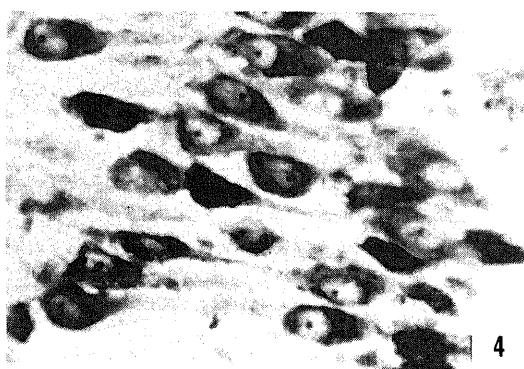
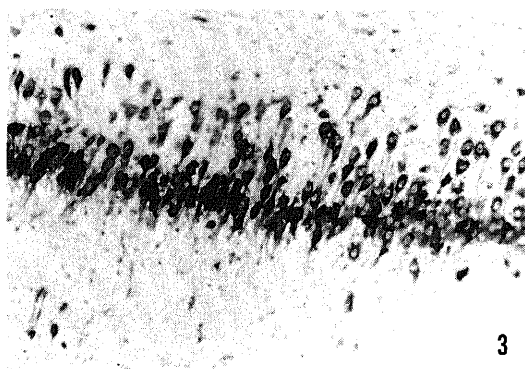
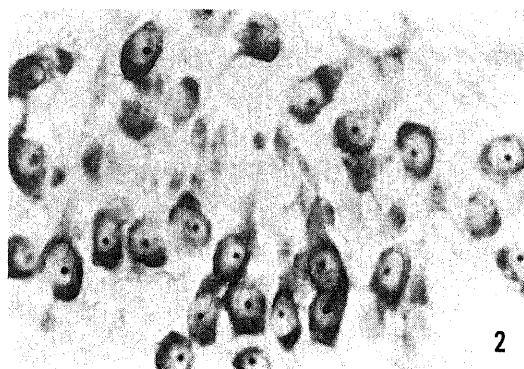
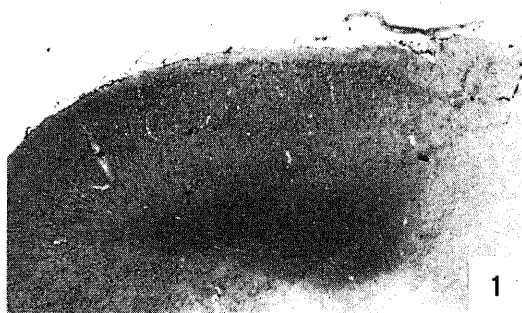
The dogs cooled to 28°C and 25°C had the circulatory arrest of five minutes, and then, were resuscitated and given survival of one month.

The cooled dogs to 20°C underwent the circulatory arrest of 0 minute, 20 minutes, 30 minutes and 60 minutes. They failed a sacrifice partly in acute stage and partly after survival between one month and one year. Then, for the purpose of studying the influence of anesthetic drugs, the author compared Flouthane groups with Ether groups. In perfusion groups, the dogs were cooled to 28°C with the method of surface cooling and were cooled to 20°C with heart-lung apparatus and after the arrest for 20 minutes they were rewarmed with this apparatus. In other dogs, the perfusion with heart-lung apparatus for one hour under normothermia was performed.

The dog's brains were perfused with Tris-phosphate buffer through both internal carotic artery and then, were picked up. Succinic acid dehydrogenase activity, microscopic studies and Electron spin resonance (ESR) were measured about the obtained brains of the experimental dogs.

The obtained results and conclusion were as follows:

- 1) The findings of succinic acid dehydrogenase activity corresponded to the findings of Histology and ESR.
  - 2) The brain changes were not seen at 28°C, but under 25°C in rectal temperature, succinic acid dehydrogenase activity decreased and ischemic changes of nerve cells and disappearance of ESR waves were seen.
  - 3) In the microscopic studies, in acute stage, the main changes of nerve cells were ischemic changes, but in the survival groups, the main changes were loss of nerve cells and gliosis. This findings showed that the changes of the brain due to deep hypothermia were irreversible.
  - 4) The brain damage was not seen in the perfusion groups with lung-heart apparatus for one hour under normothermia.
  - 5) The changes of the brain were larger in Flouthane anesthesia groups than in Ether anesthesia groups.
-



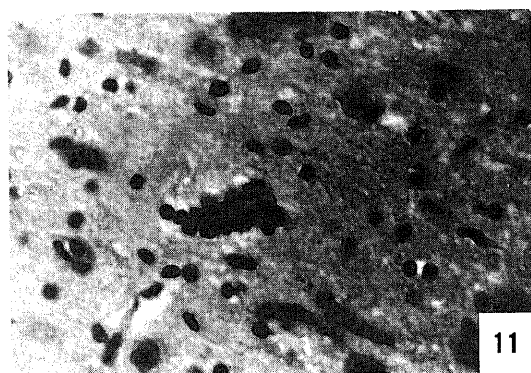
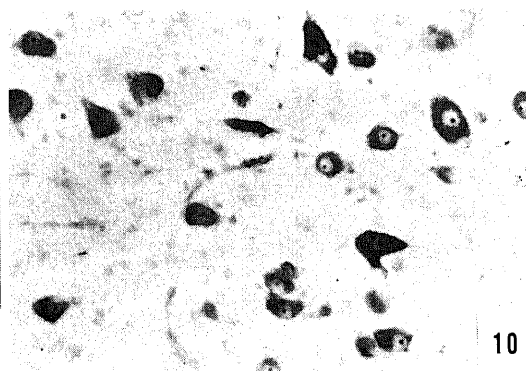
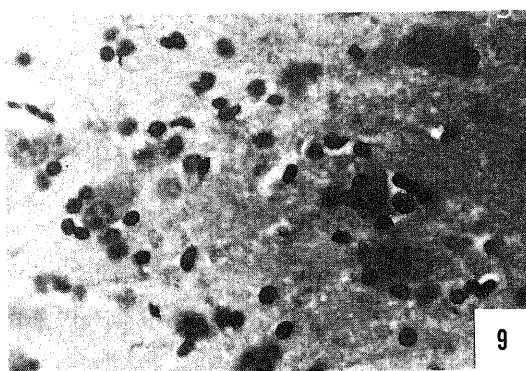


図5. 組織学的変化

1-F群の大脳皮質にみられた層状壊死 (H-E 染色 40倍). 2-正常犬の海馬回の神経細胞 (Nissl 染色 400倍). 3-B群の海馬回にみられた核濃縮 (Pyknose) (Nissl 染色100倍). 4-3の拡大 (Nissl 染色 400倍). 5-D群の小脳にみられた Purkinje 細胞の脱落 (H-E染色40倍). 6-M群の小脳にみられた Purkinje 細胞の鈍縁化と核濃縮 (Nissl 染色400倍). 7-正常犬の小脳 Purkinje 細胞 (Nissl 染色400倍). 8-A群にみられた simple atrophy (Nissl 染色400倍). 9-G群の視床にみられた Satellitosis (H-E染色400倍). 10-L群の視床にみられた神経細胞の脱落と核濃縮 (Nissl 染色400倍). 11-G群の尾状核にみられた Neuronophagia (Nissl 染色400倍).